

THESIS

MÜNICH

1966

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

Bestimmung der unveresterten Fettsäuren im Blut bei
Personen mit reduziertem Ernährungszustand nach Oliven-
ölbelastung sowie Olivenölbelastung und Glucosebelastung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jochen Siebert
aus Berlin

München 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

Bestimmung der unveresterten Fettsäuren im Blut bei
Personen mit reduziertem Ernährungszustand nach Oliven-
ölbelastung sowie Olivenölbelastung und Glucosebelastung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jochen Siebert
aus Berlin

München 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0162

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.W.HART

Mitberichterstatter: Prof.Dr.F.HOLLE

Dekan: Prof.Dr. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 15.April 1966

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. Einleitung
2. Fettresorption
 - Ursprung der unveresterten Fettsäuren
 - Elimination der veresterten Fettsäuren aus dem Blutplasma
 - Regulationsmechanismen der unveresterten Fettsäuren
3. Fragestellung
4. Material und Methode
5. Untersuchungsergebnisse
6. Diskussion
7. Zusammenfassung
8. Literaturverzeichnis
9. Lebenslauf
10. Kurvenverläufe

1. Einleitung:

Seit etwa 80 Jahren sind die unveresterten Fettsäuren als ständige Bestandteile des Blutes bekannt (27).

DOLE und GORDON zeigten, daß die im Blut auftretenden unveresterten Fettsäuren im wesentlichen aus dem Fettgewebe stammen (6, 7, 22, 23). Die Fettdepots des Organismus werden hauptsächlich durch die Nahrungsfette unterhalten, welche sich stets aus einem Gemisch zahlreicher Triglyzeride zusammensetzen. Letztere bestehen aus Glycerin und unverzweigten Monocarbonsäuren (Fettsäuren). Sie werden als Naturalfette bezeichnet. Die Fettsäuren in den natürlichen Fetten besitzen eine gerade Anzahl von C-Atomen, da sie aus C_2 - Einheiten (Essigsäureresten) aufgebaut sind. Bevorzugt sind Säuren mit 16 und 18 C - Atomen (Palmitin- und Stearinsäure) beteiligt.

2. Fettresorption:

Die normale Fettresorption erfolgt auf Grund der Untersuchungen von FRAZER (16) nach der "Verteilungshypothese", die durch eine intraluminäre Phase, zelluläre Phase und Verteilungsphase gekennzeichnet ist. Der wesentliche Unterschied der neueren Forschungsergebnisse zu den älteren Auffassungen besteht darin, daß die vollständige Hydrolyse der Nahrungsfette in Glycerin und Fettsäuren, wie sie die Lipolysetheorie von VERZAR und PFLÜGER vertrat, entkräftet wurde (34).

Die intraluminäre Phase:

Durch Fermente wird in dieser Zeit das Nahrungsfett zur Resorption vorbereitet. Daneben spielen mechanische Einflüsse eine Rolle. Als Fermente werden die Lipasen wirksam, hauptsächlich die Pankreaslipase. Sie stellt ein wasserlösliches Protein dar, das als Hydrolase auf die Glycerinester einwirkt und sie stufenweise in Glycerin und Fettsäuren spaltet. Ihr Wirkungsoptimum liegt im schwach alkalischen Milieu. Da die Glyceride der öligen Phase angehören, müssen sie in eine feindisperse Phase übergeführt werden, damit die Pankreaslipase, welche nur an der Oberfläche des Substrates angreifen kann, eine quantitativ ausreichende Hydrolyse bewirkt. Als einzig wirksames emulgierendes System im Darmlumen fanden FRAZER, SCHULMAN und STEWART die Kombination aus den drei Faktoren: Fettsäuren, gallensaure Salze und niedermolekulare Glyceride (30, 20, 35). Gallensaure Salze sind bei intakter Gallenproduktion und ungestörten Gallenfluß im Darmlumen vorhanden. Die beiden übrigen Stoffe werden durch die Pankreaslipase bei der Hydrolyse des Nahrungsfettes gebildet. Es ist somit für die Emulgierung der Fette im Darm die vorherige Hydrolyse eines Teiles derselben erforderlich.

Neben diesen chemischen Vorgängen spielen die rein mechanischen Tätigkeiten des Pylorus und des Dünndarms eine Rolle. Der Pylorus nimmt eine Verteilerfunktion ein, indem er nur kleine Portionen des sauren Chymus in das Duodenum abgibt. Dadurch wird die rasche Neutralisation und Überführung in das schwach alkalische Milieu des Duodenum gewährleistet.

Die Dünndarmperistaltik sorgt für eine gute Durchmischung des Chymus mit Duodenalsaft. Hauptort dieser Glyceridaufbereitung ist das Duodenum.

Die vollständige Hydrolyse in Glyzerin und Fettsäuren betrug aber nach FAVARGER (15) nur 33%. Vielmehr fand man als Endprodukte der pankreatischen Lipolyse langkettige Glyceride, Fettsäuren und niedermolekulare Glyceride (17). Diese wasserunlöslichen Teilprodukte werden in feinemulgiertem Zustand korpuskulär von der Darmzelle aufgenommen. Injektion von feinemulgierten Paraffin, das resorbiert wurde, konnte die korpuskuläre Fett-Tröpfchen-Aufnahme beweisen (18). Hierbei spielen vermutlich die von BAKER in der Darmzellwand gefundenen feinsten Kanälchen eine Rolle (1).

Die zelluläre Phase:

Die aufbereiteten Fette werden im oberen Dünndarm aufgenommen, dessen große Oberfläche durch den Reichtum an Kerkringschen Falten und Zotten bedingt ist. Da nur das Glyzerin wasserlöslich ist, müssen die langkettigen Fettsäuren sich erst mit Gallensäuren zu Choleinsäuren oder mit Cholesterin zu wasserlöslichen Verbindungen anlagern, um resorbiert werden zu können.

Doch nach FRAZER's Untersuchungen wird auch die korpuskuläre Resorption angenommen. Danach erscheinen die Oberflächen der Dünndarmepithelien gefurcht und weisen Mikrovilli von 1 μ Länge auf (30).

Fettpartikel passieren diese gefurchten Zellgrenzen, das endoplasmatische Retikulum und gelangen über die Interzellularspalten in die Chylusgänge (30).

Die Dünndarmperistaltik bewirkt hierzu den Nachschub und den Weitertransport des Chymus und bestimmt die Kontaktzeit desselben mit der resorbierenden Oberfläche. Rhythmische Bewegungen der Darmzotten erweitern oder verengen das Lumen der zentralen Zottenlymphgefäße, wodurch der Chymus angesaugt und in die Chylusgefäße der Mucosa ausgepreßt wird (3, 10).

Die Verteilungsphase:

Die größte Menge des resorbierten Fettes gelangt über den Ductus Thoracicus in das Blut. Jedoch zeigten Untersuchungen von FRAZER (15) und von CHAIKOFF (2), daß Substanzen, die in Wasser molekular löslich sind, aus der Ölphase entfernt werden können und auf einem anderen Wege in den Organismus gelangen können.

Neutralfett gehört auf Grund seiner Löslichkeit immer der öligen Phase an, ebenso die langkettigen Fettsäuren nach CHAIKOFF (2).

Der Umkehrpunkt im Verhalten der kurzkettigen Fettsäuren wurde durch Untersuchungen (16, 2) bei einer Kettenlänge von 8 - 12 C - Atomen gefunden. Diese kurzkettigen Fettsäuren gehören der wässrigen Phase an und gelangen direkt in das portale Blut und in die Leber. Damit wurde die Verteilungshypothese weitgehend unterbaut und die nur teilweise Hydrolyse der Triglyceride bestätigt.

Das Neutralfett gelangt über den Chylus in das Blut und von dort aus in die Depots. Die Verteilung ist nach FRAZER (19) ein physikalisch-chemischer Verteilungsvorgang zwischen der feinemulgierten öligen Phase und der wässrigen Phase des Chymus und besteht nicht in der Aufteilung des teilweise gespaltenen intraluminären Fettes auf zwei Resorptionswege.

Herkunft der unveresterten Fettsäuren im Plasma:

Die unveresterten Fettsäuren bestehen aus gesättigten und ungesättigten Fettsäuren, wobei 34% Palmitin-, 54% Öl- und 6% Stearinsäure gefunden wurden, dazu in kleinen Mengen Linol-, Myristin- und Arachidon-Säure (32).

Nach DOLE's Untersuchungen (6, 7, 8) sind die unveresterten Fettsäuren im Plasma ähnlich den Fettsäuren, die man in den Plasmalipolipiden und in den Depotfetten findet. Sie nehmen 5% der Gesamtlipide im Blute ein (14).

Ein großer Teil der unveresterten Fettsäuren liegt im Plasma nicht in freier Form vor, sondern ist sowohl an Lipoproteine, Erythrocyten und Albumine gebunden. Nur ein ganz geringer Prozentsatz findet sich ungebunden im Plasma (21).

Die unveresterten Fettsäuren sind sehr bedeutend für den oxydativen Stoffwechsel des Organismus. Die β -Oxydation bringt einen Energiegewinn durch das Einschleusen von H-Atome in Atmungskette. Dies geschieht über das Flavoprotein (FAD), wobei zwei Mol ATP entstehen und über das Diphosphopyridinnucleotid (DPN), wobei drei Mol ATP entstehen (5). Daneben sind sie als Lipoidbestandteile wesentlich am Aufbau der Zellen und der subzellulären Strukturen beteiligt (6, 7, 22, 23).

Aus drei Quellen gelangen die unveresterten Fettsäuren in das Blutplasma. Man fand bei Untersuchungen an Wiederkäuern, daß sie große Mengen der verarbeiteten Kohlehydrate durch Bakterien in kurzzeitige, unveresterte Fettsäuren umwandelten, welche nach Resorption als Energiequelle dienten (13). Ebenso sieht man als mögliche Quelle der unveresterten Fettsäuren die Hydrolyse der Plasmalipolipide an, die *in vitro* durch eine Lipoproteinlipase erfolgt. Man glaubt, daß der gleiche Prozeß auch *in vivo* abläuft (11).

Jedoch kommt dem Fettgewebe die quantitativ bedeutendste Rolle in der Abgabe der unveresterten Fettsäuren zu. GORDON (23) fand durch Messungen der arteriovenösen Differenzen, daß die unveresterten Fettsäuren während des Hungers aus dem peripheren Fettgewebe stammen.

Die größte arteriovenöse Differenz stellte er in der vena saphena magna fest, der in erster Linie das Blut aus dem subcutanen Gewebe zufließt.

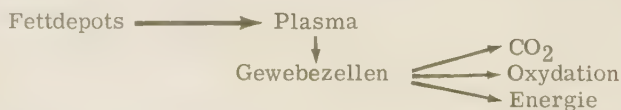
Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen ist nicht entschieden (25), ob endogene unveresterte Fettsäuren ausschließlich im Fettgewebe gebildet werden (11, 6, 7, 10, 22) oder ob ein Teil der Resorption entstammen (14, 24, 33).

Elimination der unveresterten Fettsäuren aus dem Blute :

CHAIKOFF und GORDON wiesen die Elimination der unveresterten Fettsäuren aus dem Blut nach, indem sie unveresterte Fettsäuren mit radioaktiven Kohlenstoffatomen (C^{14}) verwendeten. Die so markierten Kohlenstoffe der unveresterten Fettsäuren fanden sie in Form des $C^{14}O$ in der Expirationsluft wieder (28, 29).

GORDON bewies, daß die vom Herzen aus dem Blut aufgenommenen Lipoide unveresterte Fettsäuren enthalten (22). Das mangelernährte menschliche Herz nimmt bis zu 75% der ihm angebotenen unveresterten Fettsäuren auf.

Der Weg der Elimination der unveresterten Fettsäuren läßt sich wie folgt schematisieren:



Alle Schritte sind hierbei umkehrbar, bis auf den der Oxydation (20). Die Plasmakonzentration der unveresterten Fettsäuren steigt während des Hungers an, nach Gabe von Adrenalin, bei kompensiertem und dekompenziertem Diabetes, bei Hyperthyreose und bei

Gaben von Wachstumshormon. Einen Abfall findet man nach Gabe von Glucagon, Aminosäuren, Glucose und Insulin. Diese Ergebnisse interpretiert man dahingehend, daß die unveresterten Fettsäuren die Transportform der Fette von den Fettdepots zu den peripheren Zellen darstellen und ihre Mobilisation vom Energiebedarf abhängig ist (4). Eine Erklärung über den Eliminationsmechanismus der unveresterten Fettsäuren aus dem Plasma ist nicht sicher bekannt, aber es wird angenommen, daß die unveresterten Fettsäuren beim Eintritt ins Gewebe ihre Bindung zu den Albuminen verlieren. Nach GOODMAN's Beobachtungen glaubt man, daß die unveresterten Fettsäuren von Rezeptoren gebunden werden, die in jeder Zelle vorhanden sind und deren Affinität zu den unveresterten Fettsäuren ebenso stark ist wie die der Albumine.

Beim Myocard würden also zwei Schritte vor sich gehen: erstens würden die unveresterten Fettsäuren von ihren Albuminen abgetrennt und dem Gefäßendothel angelagert und zweitens würden die unveresterten Fettsäuren vom Endothel zu den Parenchymzellen übergeführt werden, wobei vielleicht extravasculäre Albumine beteiligt sein könnten (11).

Die Tatsache, daß der nach Glucose und nach Insulin eintretende Abfall, in gewissem Umfang auch der hungerbedingte und der diabetische Anstieg der unveresterten Fettsäuren, welcher wahrscheinlich mit einer verstärkten Lipolyse von Gewebsglyceriden zusammenhängt, mit verschiedenartigen Reaktionen der einzelnen unveresterten Fettsäuren einhergehen, macht es wahrscheinlich, daß diese Änderungen im Verhalten der unveresterten Fettsäuren im Blut zustande kommen. Teils ist das Verhalten bedingt durch Beeinflussung der unveresterten Fettsäure-Abgabe aus dem Fettgewebe, teils durch Einwirkung auf die Geschwindigkeit, mit der die einzelnen unveresterten Fettsäuren aus dem Blute abfließen. Nach SCHRADE ist

durchaus die Möglichkeit zu diskutieren, daß nach Glucosegabe ein Abstrom von unveresterten Fettsäuren ins Fettgewebe stattfindet (32).

Der Wechsel der Konzentrationen der unveresterten Fettsäuren während der Fettresorption hängt von vielen Faktoren ab, unter anderem von der Resorptionsgeschwindigkeit der Fette, der Elimination der Triglyzeride aus dem Blut, der Hydrolyse der Triglyzeride, vom Bedarf der unveresterten Fettsäuren für den Energiegewinn und von der exogenen Zufuhr von Fett. Auch die verschiedenen Hormone wirken auf den Stoffwechsel der unveresterten Fettsäuren ein, indem sie auf den Stoffwechsel der Kohlehydrate Einfluß nehmen (4).

Man kann alle diese Beobachtungen unter dem Begriff des "kalorischen Gleichgewichtes" zusammenfassen (11). Der Körper muß immer in der Lage sein, Energie aus Reservestoffen gewinnen zu können, wenn die exogene Ernährung mangelhaft wird. Auf der anderen Seite soll die Mobilisation nicht geschehen, wenn eine ausreichende Ernährung gewährleistet ist. Dieser Ausgleich ist eine Funktion des Fettgewebes, welches eben die unveresterten Fettsäuren nur beim Versiegen anderer Energiequellen in das Blut abgibt (11).

Dem Fettgewebe übergeordnete Regulationsmechanismen sind nicht bekannt. Es scheint jedoch möglich, daß es als eigener Chemo-rezeptor fungiert und nur unveresterte Fettsäuren freisetzt, wenn das Blut, von dem es durchströmt wird, eine niedrige Konzentration an unveresterten Fettsäuren aufweist.

3. Fragestellung:

Frühere Untersuchungen aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München (25) haben ergeben, daß nach Gabe von Mischglyzerid, mit Fettsäuren mittlerer Kettenlänge, ein deutlicher resorptiver Anstieg der unveresterten Fettsäuren im Serum auftritt. Bei gleichzeitiger Gabe von Glucose fällt in der Phase der resorptiven Hyperglykämie die Konzentration der unveresterten Fettsäuren ab, um mit dem Eintritt der reaktiven Hypoglykämie einen weiteren erneuten Konzentrationszuwachs zu erfahren.

Offen mußte dabei die Frage bleiben, ob der Wiederanstieg, nach zunächst rascherem Abtransport der resorbierten unveresterten Fettsäuren ebenfalls noch resorptionsbedingt ist, unter Berücksichtigung des die Blutspiegelkurve bestimmenden Verhältnisses von Invasion und Elimination (12), oder ob es sich dabei um unveresterte Fettsäuren handelte, welche während der reaktiven Hypoglykämie aus den Fettdepots des Organismus mobilisiert werden.

Die vorgelegten eigenen Untersuchungen sollten zur Klärung dieser Frage beitragen. Es wurde vorausgesetzt, daß die Kurvenverläufe bei Patienten in deutlich reduziertem Ernährungszustand (E.) Abweichungen von den bereits erwähnten Untersuchungsergebnissen zeigen könnten, wenn der Organismus nicht mehr über ausreichende Fettdepots verfügt. In diesem Falle sollte der Wiederanstieg der unveresterten Fettsäuren ausbleiben bzw. reduziert erfolgen, sofern eine Mobilisation von unveresterten Fettsäuren aus den Fettdepots als alleinige Ursache dieser Regulation in Frage kommt. Anderenfalls wäre, wie erwähnt, ein noch resorptionsbedingter Konzentrationszuwachs zu diskutieren, wobei bei gleicher Invasion für den Konzentrationsabfall während der Hyperglykämie, ein vermehrter Abtransport der resorbierten unveresterten Fettsäuren in die Fettdepots verantwortlich sein müßte (32).

Darüberhinaus sollte die Verwendung eines natürlichen Nahrungsfettes, des Olivenöls, mit vorwiegend längerkettigen Fettsäuren zeigen, ob nach Gabe von Olivenöl und Glucose kombiniert, ein unterschiedlicher Kurvenverlauf, im Vergleich zum Mischglyzerid mit Fettsäuren mittlerer Kettenlänge, resultiert. Ein solcher Unterschied wäre dann auch auf die unterschiedlichen Resorptionswege und der damit verknüpften Invasionsgeschwindigkeit in das Blut zu beziehen.

4. M a t e r i a l u n d M e t h o d e :

20 sich im stark reduzierten Allgemeinzustand befindliche Patienten wurden in 2 Gruppen aufgeteilt und unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Alle waren vor Versuchsbeginn bereits 12 Stunden nüchtern und zur Ermittlung des Nüchternwertes der unveresterten Fettsäuren wurde ihnen Blut entnommen. Die Messungen der unveresterten Fettsäuren im Serum nahmen wir nach der ersten halben Stunde, ersten Stunde und in weiteren einstündigen Abständen bis zu 4 Stunden vor. Eine Gruppe erhielt ausschließlich 70 ccm Olivenöl, die andere zusätzliche 25 g Dextropur - oral appliziert.

Nach Gaben von Olivenöl fanden DESNUELLE und CONSTANTIN (31) 3 Stunden später bei Untersuchung der intraluminären Lipide, daß diese aus 50% Triglyceriden, 21% Diglyzeriden, 5% Monoglyceriden, und 16-24% unveresterten Fettsäuren bestanden. Das Olivenöl enthält nach BÖHLE 84% Ölsäure und 11% Linolsäure. Der kleine Rest verteilt sich auf Palmitin-, Stearin- und Spuren von Myristinsäure (3).

Die titrimetrische Bestimmung der unveresterten Fettsäuren im Serum geschah nach Extraktion aus dem Plasma nach DOLE und MEINERTZ (9).

Vom zentrifugierten Citratblut (2 ml Natrium citricum 3,8% ad 10 ml Blut) werden 2 ml Plasma mit 10 ml Extraktionslösung (1 n H_2SO_4 0,1 vol., Heptan 1,0 vol., Isopropylalkohol 4,0 vol.) genau 1 Minute geschüttelt und exakt 5 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Danach gibt man 4 ml aqua dest. und 6 ml Heptan hinzu. Wiederum wird eine Minute lang geschüttelt und das Reagenz für 5 Minuten stehen gelassen.

Dann werden 3 ml Aliquot der oberen Phase entnommen, in ein Becherglas gebracht, mit 1 ml Indikator (0,01% alkoholische Thymolblaulösung) gemischt und mit einem Titer (1/10 n NaOH 1 : 1000 verdünnt mit aqua dest.) bis auf senfgelb titriert.

Dazu wird in das Becherglas Stickstoff eingeleitet, um das CO_2 zu binden und die 2 Phasen während der Titration zu mischen.

Die Herstellung des Blindwertes erfolgt auf die gleiche Weise, nur wird an Stelle von Plasma 2 ml aqua dest. genommen.

Beim Standardwert wird statt Heptan schon eine bekannte Fettsäure in Heptan gelöst (Palmitinsäure 50 mg/L in n Heptan) verwendet, um eine vergleichbare Lösung zu erhalten.

Erklärung:

Die Extraktionslösung enteignet das Plasma und setzt die unveresterten Fettsäuren frei, wobei der Isopropylalkohol Heptan und Wasser in einer Phase zusammenhält. Das ausgefällte Eiweiß setzt sich am Boden des Reagenzgläschens ab. Das nachher zugegebene Heptan ist ein Lösungsmittel für Fettsäuren und be-

quemer als Chloroform, da es die Lipide in der oberen Phase trägt, von welcher leicht die Aliquotproben entnommen werden können.

Die Bedeutung des Blindwertes liegt im Erhalten der eigenen Farbdichte des Lösungsmittels, deren Wert vom Hauptwert abgezogen wird. Dadurch erhält man die reine Farbdichtezunahme. Der Standardwert schaltet die Schwankungen aus, denen die zugeführte Lösung mit allen ihren Reagentien unterliegt und durch die der Hauptwert im selben Maße beeinflusst würde.

5. U n t e r s u c h u n g s e r g e b n i s s e :

- a) Die Ergebnisse der Untersuchungen an 7 Normalpersonen mit alleiniger Olivenölbelastung sind in einer arithmetischen Durchschnittskurve (1) festgehalten worden. Sie beginnt mit einem Nüchternwert von $221,0 \text{ uÄqu/l}$, steigt langsam mit einigen Schwankungen an, ohne den Nüchternwert jedoch zu unterschreiten und erreicht nach 5 Stunden ihren Höchstwert von $434,0 \text{ uÄqu/l}$. Danach sinkt sie bis zum Ende der Versuchsdauer (6 Stunden) bis auf $381,0 \text{ uÄqu/l}$ ab. Im Ganzen wird ein geringer Anstieg der Konzentration mit einigen Schwankungen sichtbar.

Die Abbildung 2 zeigt den Kurvenverlauf der mit Olivenöl untersuchten 10 Personen mit deutlich reduziertem Ernährungszustand. Der Nüchternwert an unveresterten Fettsäuren im Serum betrug $376,5 \text{ uÄqu/l}$ (Minimalwert $325,5 \text{ uÄqu/l}$, Maximalwert $427,5 \text{ uÄqu/l}$). Nach einem klaren Anstieg der unveresterten Fettsäuren (Mittelwert 447 uÄqu/l) sank die Konzentration nach der ersten Stunde auf den Minimalwert (Mittelwert 397 uÄqu/l) ab, um nach der 3. Stunde den Maximalwert (Mittelwert 480 uÄqu/l) zu erreichen. Danach erfolgte ein kontinuierlicher Abfall der Konzentration an unveresterten Fettsäuren im Serum.

b) Die Untersuchungsergebnisse von 5 Personen, denen 30 ccm Mischglyzerid und Glucose (50 g Dextrose) oral gegeben wurde, demonstriert die Abbildung (3). Auch hier kommt es zu einem Abfall der unveresterten Fettsäuren, der etwa 600 $\mu\text{Äqu/l}$ beträgt und sich über 2 Stunden hinzieht. Der folgende Anstieg der unveresterten Fettsäuren verläuft gleichmäßig bis auf 450 $\mu\text{Äqu/l}$ erreicht aber nicht den Ausgangswert von 900 $\mu\text{Äqu/l}$ (26).

c) Anschließend erfolgte die Untersuchung von 6 Personen mit Olivenöl und Glucose. Wir verabreichten den Probanden nach 12-stündiger Nüchternheit gleichzeitig jeweils 70 ccm Olivenöl und 25 g Dextrose, entnahmen vorher jedoch Nüchternblut zur Bestimmung des Nüchternwertes der unveresterten Fettsäuren. Nach einer halben Stunde, nach einer Stunde und weiter in stündlichen Abständen bis zur 4. Stunde entnahmen wir Blut und untersuchten es nach der Methode von DOLE auf unveresterte Fettsäuren die zu Beginn beschrieben wurde.

Der Kurvenverlauf (Abb. 4) beginnt mit einem Nüchternwert von 650 $\mu\text{Äqu/l}$ und zeigt während der ersten Stunde einen Abfall um 200 $\mu\text{Äqu/l}$, um dann fast kontinuierlich bis zur vierten Stunde anzusteigen und sich dem Nüchternwert bis 600 $\mu\text{Äqu/l}$ zu nähern.

d) Die letzte Untersuchung führten wir an Personen mit deutlich reduziertem Ernährungszustand durch. Die 10 Patienten belasteten wir sowohl mit 70 ccm Olivenöl als auch 25 g Dextrose. Für die Mittelwertskurve kamen nur 6 von den 10 Einzelergebnissen zur Auswahl (Abb. 5). Die Kurve beginnt mit einem Nüchternwert von 430 $\mu\text{Äqu/l}$ bei einer Schwankungsbreite von 292 $\mu\text{Äqu/l}$ und 550 $\mu\text{Äqu/l}$. Einem geringen Abfall der Konzentra-

tion an unveresterten Fettsäuren in der ersten halben Stunde auf 414 $\mu\text{Äqu/l}$ folgt ein steiler Abfall der Konzentration auf 296 $\mu\text{Äqu/l}$ nach der ersten Stunde. Während der zweiten Stunde kam es zu einem weiteren, aber nur geringen Absinkender Konzentration an unveresterten Fettsäuren bis auf 288 $\mu\text{Äqu/l}$. Bis zum Ende der Untersuchungen beobachteten wir dann einen gleichmäßigen, ziemlich steilen Anstieg der Konzentration, bis auf einen Abschlußwert von 519 $\mu\text{Äqu/l}$ der deutlich über dem Nüchternwert lag.

6. Diskussion:

Die Untersuchungen mit natürlichem Nahrungsfett bei Normalpersonen (Abb.1) ergaben nur einen geringen Anstieg der unveresterten Fettsäuren im Serum. Auch bei Personen mit reduziertem Ernährungszustand (Abb.2) ist insgesamt ein Anstieg festzustellen. Der initiale kurzfristige Abfall der unveresterten Fettsäuren im Serum läßt an den möglichen Einfluß einer spontanen Hyperglykämie denken, wie sie schon physiologischerweise bei der Resorption durch die Stoffwechselsteigerung auftreten kann (35). Die reaktive resorptionsbedingte Hyperglykämie wirkt sich nach Gabe von Olivenöl auf den weiteren Kurvenverlauf in ähnlicher Weise aus, wie nach Verwendung von Mischglyzerid.

Die Konzentrationsänderungen der unveresterten Fettsäuren bei Normalpersonen nach Gaben von Mischglyzerid und Glukose sowie Olivenöl + Glucose (Abb.3 und 4) stimmen im wesentlichen überein. Ein bestimmter Unterschied ist nur bezüglich der Konzentrationsabnahme der unveresterten Fettsäuren im Serum in Relation zur Zeit festzustellen, die in Abb.4 schneller erfolgt.

Der Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren in der Phase der reaktiven Hypoglykämie setzt bei Gabe von Olivenöl früher ein als bei Verwendung von Mischglyzerid. Dieses Ergebnis könnte darauf hinweisen, daß die langkettigen unveresterten Fettsäuren die dem Olivenöl entstammen, in größerer Menge aus den Fettdepots wieder mobilisiert werden, als es nach Gabe von Mischglyzerid der Fall ist. Denn die unveresterten Fettsäuren mittlerer Kettenlänge werden von der Leber erst in langkettige Fettsäuren umgewandelt, wobei auch der Zeitfaktor eine Rolle spielen könnte. Die Zahl der Untersuchungen ist allerdings zu klein, um mit Sicherheit eine Konstanz dieses Befundes annehmen zu dürfen, sodaß erst eine Überprüfung an einem größeren Kollektiv notwendig ist.

Setzt man voraus, daß der Blutzuckerspiegel keine wesentlichen individuellen Schwankungen bei den untersuchten Gruppen aufweist, muß auch hier festgestellt werden, daß unter Berücksichtigung des Zeitfaktors keine sichere Beziehung zwischen der Resorption aus dem Darm und - nach Gabe von Olivenöl - dem reaktiven Konzentrationsanstieg der unveresterten Fettsäuren besteht. Dieser läßt sich auch wie in den früheren Untersuchungen mit Mischglyzeriden durch die Stimulierung der gegen die Hypoglykämie gerichteten Mechanismen erklären (25).

Nachdem die unveresterten Fettsäuren sich bei alleiniger Gabe eines Nahrungsfettes bei Normalpersonen sowie bei Personen mit reduziertem Ernährungszustand ähnlich verhalten, können wir ohne Einschränkung die Kurven (Abb.4 und 5) der Olivenöl- und zusätzlichen Glucosebelastung bei Normalpersonen und solchen mit reduziertem Ernährungszustand vergleichen. Beide Kurven erreichen nach einer Stunde ihre Tiefstwerte, jedoch steigt danach die Konzentration der unveresterten Fettsäuren bei den Normalpersonen sofort wieder an. Die Kurven bei den Personen mit dem reduzierten

Ernährungszustand bleibt in der Mehrzahl der Fälle dagegen noch eine Stunde im Bereich des Tiefstwertes. Das könnte durch eine länger anhaltende resorptive Hyperglykämie bedingt sein, ein Befund, welcher ebenfalls durch gleichzeitige Blutzuckerbestimmungen an Personen mit reduziertem Ernährungszustand der Überprüfung bedarf. Bei der Annahme einer ausschließlichen Mobilisation aus den Fettdepots als Ursache der wieder zunehmenden Konzentration, hätte ein flacherer Kurvenanstieg erwartet werden können. Nachdem dies nicht der Fall ist, kommen zunächst zwei mögliche Erklärungen in Betracht:

1. Trotz des klinisch deutlich reduzierten Ernährungszustandes verfügt der Organismus über genügende Fettdepots, um die Regulationen der Elimination aus dem Blut und der Mobilisation aus den Fettdepots aufrecht zu erhalten.
2. Der Wiederanstieg ist teilweise auf unveresterte Fettsäuren zurückzuführen, welche nach dieser Zeitspanne bei noch nicht abgeschlossener Resorption aus dem Darm, doch auch der Resorption entstammen. Sie würden somit in der Phase der reaktiven Hypoglykämie nicht in die Fettdepots abtransportiert, sondern als notwendige Energielieferanten im Blut zur Verfügung stehen.

Eine sichere Entscheidung dieser Frage ist auf Grund der vorgelegten Untersuchungsergebnisse nicht möglich. Vielleicht kann eine Klärung durch Verwendung markierter Fettsäuren erreicht werden.

7. Zusammenfassung:

Unsere Kenntnisse über die Beziehungen der unveresterten Fettsäuren als Energieträger zum Kohlehydratstoffwechsel sind noch unvollkommen. Unsere Untersuchungen galtendem Verhalten der unveresterten Fettsäuren nach Gabe eines natürlichen Nahrungsfettes bei Normalpersonen und solchen mit reduziertem Ernährungszustand, bei welchen ein Mangel an Fettdepots angenommen werden konnte.

Nach den erzielten Resultaten muß die in der Arbeit gestellte Frage nach einem resorptionsbedingten Wiederanstieg der unveresterten Fettsäuren während der reaktiven Hypoglykämie nach gleichzeitiger Glucosegabe bei reduzierten Personen auch weiterhin als nicht sicher geklärt bezeichnet werden. Nur soviel kann gesagt werden, daß die Möglichkeit eines zumindest teilweise resorptionsbedingten Wiederanstiegs nicht ganz außer Acht gelassen werden darf.

8. Literaturverzeichnis:

- (1) BAKER, R.F. and GRAINGER, B.:
Anat.Rec. 107, 423 (1950)
- (2) BLOOM, CHAIKOFF, REINHARD, ENTENMAN, DAUBEN:
a) J.biol.Chem.184, 1 (1950)
b) J.biol.Chem.190, 431 (1951)
c) Amerik.J.Physiol.166, 451 (1951)
- (3) BÖHLE, E.: Klin.Wschr.IV Mitteilung Jhrg.39,
Heft 1, 1.Januar 1961
- (4) CARLSON, L.A. and B.PERNOW:
The Journal of Laboratory and Clinical
Medicine 53, 833-841 (1959) No.6
- (5) CARLSON, L.A.:
Lehrbuch der Organischen Chemie
Thieme-Verlag
- (6) DOLE V.P.: J.clin.Invest.35, 150 (1956)
- (7) DOLE V.P.: In Chemistry of lipids related to athero-
sklerosis, edit.by J.H.Page p. 189
Springfield, III (1958)
- (8) DOLE V.P.: A.M.A. Int.Med.101: 1005 (1958)
- (9) DOLE V.P.; H. MEINERTZ:
J.Biol.Chem. 235 (1960) 2595
- (10) DOLE V.P., A.T.JAMES, J.P.WABB, M.A.RIZACK,
M.F.STURMANN:
J.Clin.Invest.38 (1959) 1544
- (11) DONALD S., FREDERIKSON and ROBERT, S.GORDON jr.:
Transport of Fatty Acids
Physiol.Rev.38, 3, 585-630 (1958)
- (12) DOST, F.H.: Der Blutspiegel. Kinetik der Konzentra-
tionsabläufe in der Kreislaufflüssigkeit
Verlag: Joh.Ambr.Barth, Leipzig 1953

- (13) ELSDEN S.R. and A.T. PHILLIPSON:
Ann. Rev. Biochem. 17, 705 (1948)
- (14) EYMER K.P., K. SCHWARZ, K.F. WEINGES:
Klin. Wschr. 39 (1961) 631
- (15) FAVAGER P., COLLET R.A.:
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 8, 15 (1949)
- (16) FRAZER A.C.:
Normale und gestörte Fettresorption
Die Medizinische 1953 1317 - 1321
- (17) FRAZER A.C. and SAMMOUS H.G.:
Biochem. J. 39, 122 (1945)
- (18) FRAZER A.C., SCHULMAN J.H. and STEWART H.C.:
Nature 149, 167 (1942)
- (19) FRAZER A.C.:
Differentiation in the absorption of olive oil
and oleic acid in the rat. 102, 306 - 312
(1943)
- (20) FREDERICKSON D.S. and GORDON B.:
The Metabolism of Albumin Bound C¹⁴
Labeled Unesterified Fatty Acids in
Normal Human Subjects.
J. Clin. Invest. (In Press)
- (21) GOODMAN D.S.:
J. Am. Soc. 80, 3892 (1958)
- (22) GORDON jr., R.S. and A.J. CHERKES:
J. clin. Invest. 35, 206 (1956)
- (23) GORDON jr., R.S.:
J. clin. Invest. 36, 810 (1957)
- (24) GROSSMANN M.J., H.C. MOELLER, C. PALM:
Proc. Foc. Exp. Biol. and Medicine 90,
(1955), 106

- (25) HART W., LICK R.:
Med.Klinik 58, (1963) 1457
- (26) HART W., LICK R.:
Med.Klinik 59, (1964) 1374
- (27) HOPPE-SEYLER F.:
Zschr.physiol.Chemie 8, (1883/84), 503
- (28) LOSSOW W.J. and J.L.CHAIKOFF:
Arch.Biochem.57, 23, (1955)
- (29) McCALLA C., H.S.GATES and R.S.GORDON jr.:
Arch.Biochem. 71, 346 (1957)
- (30) PALAY S.L. and KARLIN C.J.:
An electron microscopic study of the
intestinal villus
J. Biophys. Biochem. Cytol. 15, 363 - 371
(1959)
- (31) REISER R.: Clin.Chem. 1, 93 - 104 (1955)
- (32) SCHRADE W.:
Jhrg.38 Heft 14, 15.Juli 1960
- (33) SPITZER J.J., P.S.ROHEIM:
Proc.Soc. Exper. Biol. and Med. 92
(1956), 124
- (34) VERZAR F. and McDOUGALL, E.J.:
Absorption from the Intestine.
Longmans Green; London
- (35) ZÖLLNER, N.:
Thannhauser Lehrbuch:
Stoffwechselkrankheiten
Verlag G. Thieme, Stuttgart

L E B E N S L A U F

Am 19. Februar 1939 wurde ich, Jochen Siebert, in Berlin geboren. Im September 1946 begann ich meine Schulzeit in der Volksschule in Treuchtlingen in Bayern. Nach vier Jahren wechselte ich auf die Oberrealschule des Staatlichen Landschulheims in Marquartstein über und legte nach neunjähriger Schulzeit im Juni 1959 das Abitur ab.

Im November 1959 fing ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München an. Das Physikum legte ich im Juli 1962 ab und das Medizinische Staatsexamen bestand ich am 16. Dezember 1965.

Herrn Professor Dr. HOLLE danke ich für die Großzügigkeit, an seiner Klinik die Untersuchungen durchführen zu können.

Herrn Priv.Do. Dr.W. HART danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und für die Anregung zur Diskussion.

m Äqu./l.

Abb. 1

Durchschnittskurve der
unveresterten Fettsäuren
von 7 Normalpersonen
nach Belastung mit Olivenöl.

700

600

500

400

300

200

100

1

2

3

4

Std.

m Äqu./l.

Abb. 2

Mittelwertskurve der u. fs
von 10 Personen mit redu-
ziertem Ernährungszustand
(= red. G.) nach Belastung
mit Olivenöl.

700

600

500

400

300

200

100

1

2

3

4

Std.

mÄqu./l

Abb. 4

Mittelwertskurve der u. Fs.
von 4 Normalpersonen nach
Belastung mit Olivenöl
+ 25g Dextrose

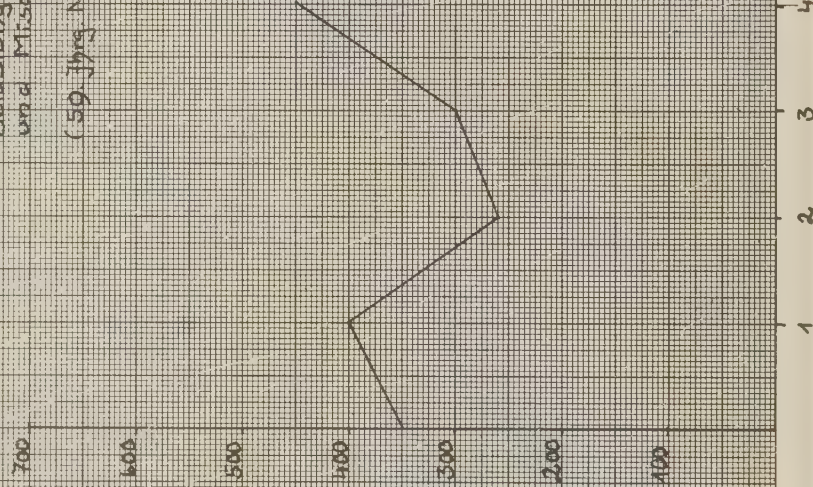


mÄqu./l

Abb. 3

Mittelwertskurve von
5 Probanden bei einmaliger
Belastung mit Glucose
und Mischglyceriden

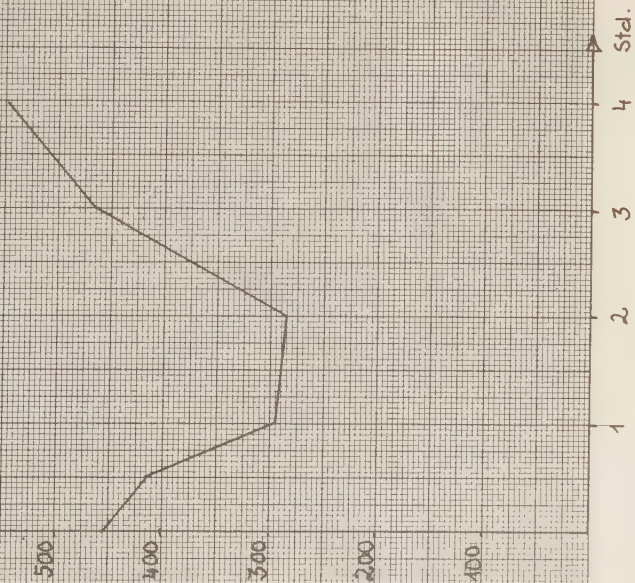
(59. Jhrg. Nr. 35 S. 1374-1376)



mÄqu./l

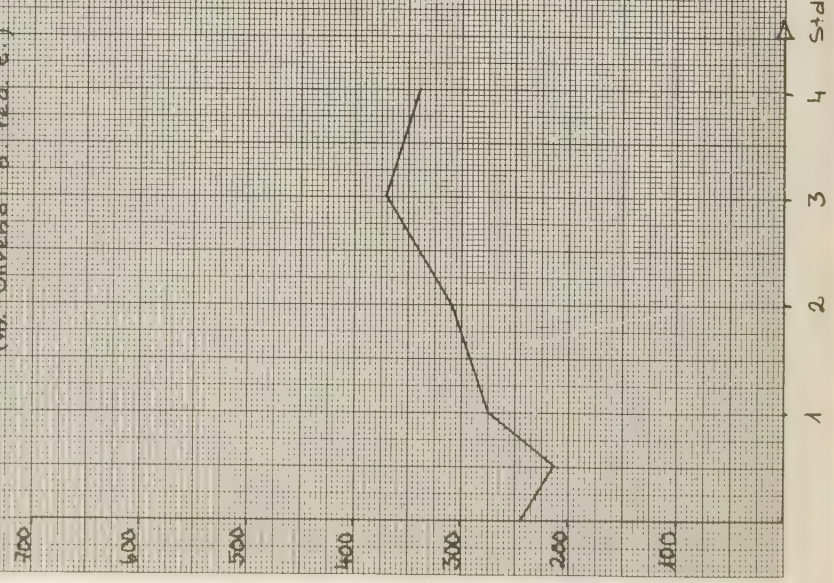
Abb. 5

Mittelwertskurve der u.Fs.
von 6 Personen mit redu-
ziertem Ernährungszustand
(=red. G.) nach Belastung
mit Olivenöl und Glucose.



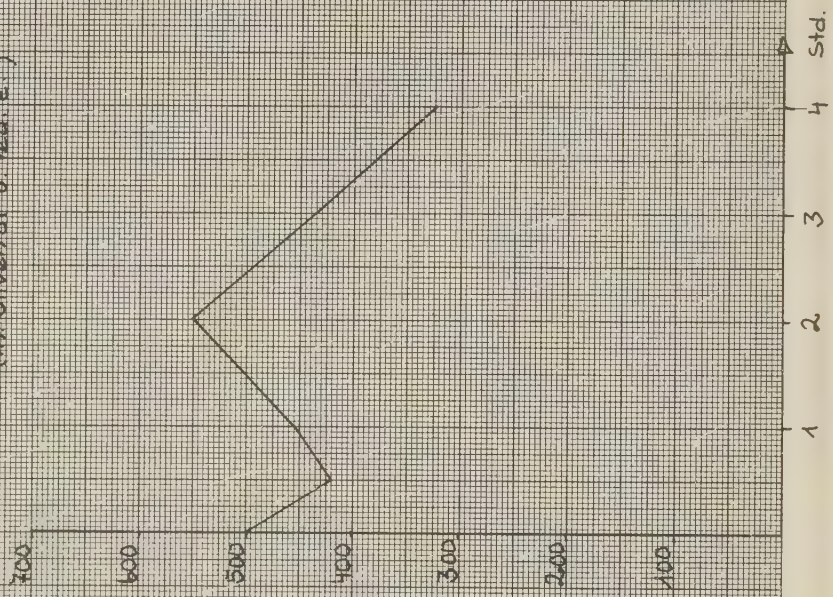
m Äqu / l

1. Einzelkurve zu Abb. 2.
(m. Olivenöl b. red. E.)



m Äqu / l

2. Einzelkurve zu Abb. 2.
(m. Olivenöl b. red. E.)



3. Einzelkurve zu Abb. 2.
(m. Olivenöl b. red. E.)

ml/kg/l

700

600

500

400

300

200

100

1 2 3 4 Std.

4. Einzelkurve zu Abb. 2.
(m. Olivenöl b. red. E.)

ml/kg/l

700

600

500

400

300

200

100

1 2 3 4 Std.

m Äqu./l

5. Einzelkurve zu Abb. 2
(m. Olivenöl b. red. E.)

700
600
500
400
300
200
100

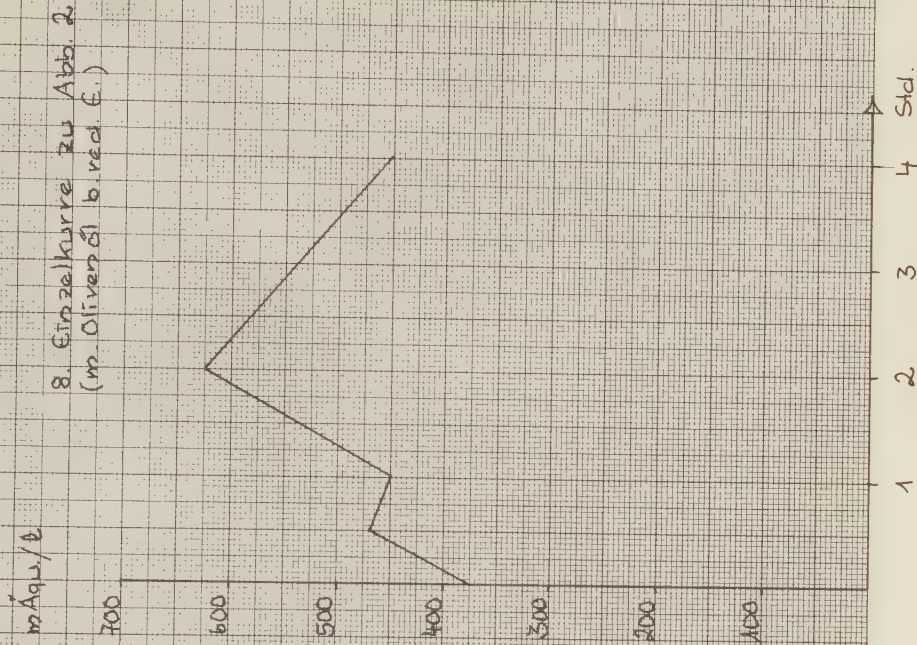
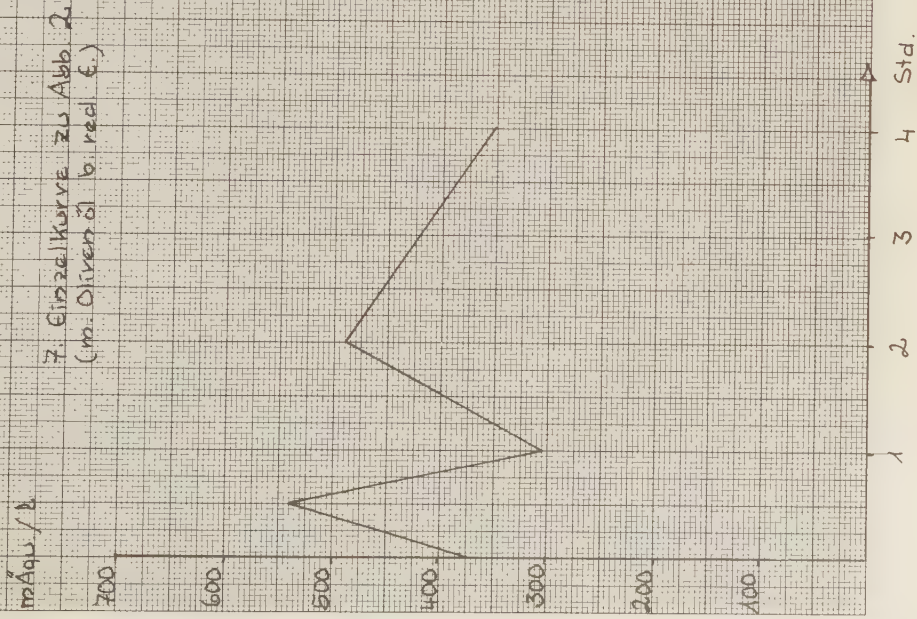
1 2 3 4 Std.

m Äqu./l

6. Einzelkurve zu Abb. 2
(m. Olivenöl b. red. E.)

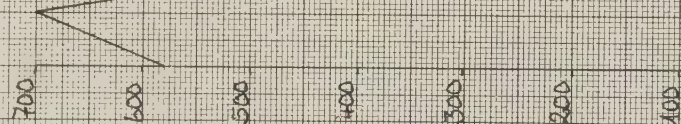
700
600
500
400
300
200
100

1 2 3 4 Std.



1. Einzelkurve zu Abb. 4
(m. Olivenöl + Glucose bei
Normalpersonen [N])

mÄq/L



g. Einzelkurve zu Abb. 2
(m. Olivenöl b. red. G.)

mÄq/L



mÄqu./l

2. Einzelkurve zu Abb. 4
(m. Olivenöl + Glucose b. N.)

700

600

500

400

300

200

100

1

2

3

4

Std.



mÄqu./l

3. Einzelkurve zu Abb. 4
(m. Olivenöl + Glucose b. N.)

700

600

500

400

300

200

100

1

2

3

4

Std.



mÄqu./l

800
700
600
500
400
300
200
100

4. Einzelkurve zu Abb. 4
(m. Olivenöl + Glucose b. N.)

Std.
1 2 3 4

mÄqu./l

700
600
500
400
300
200
100

1. Einzelkurve zu Abb. 5
(m. Olivenöl + Glucose b. red. E.)

Std.
1 2 3 4

mÄqv./l

2. Einzelkurve zu Abb. 5
(m. Olivenöl + Glucose b. red. E.)

700

600

500

400

300

200

100

1

2

3

4

Std.

mÄqv./l

700

600

500

400

300

200

100

1

2

3

4

Std.

3. Einzelkurve zu Abb. 5
(m. Olivenöl + Glucose b. red. E.)

mÄqu./l

4. Einzelkurve zu Abb. 3
(m. Olivenöl + Glucose b. red. C.)

mÄqu./l

5. Einzelkurve zur Abb. 5
(m. Olivenöl + Glucose b. red. C.)

700

600

500

400

300

200

100

700

600

500

400

300

200

100

1

2

3

4

Std.

1

2

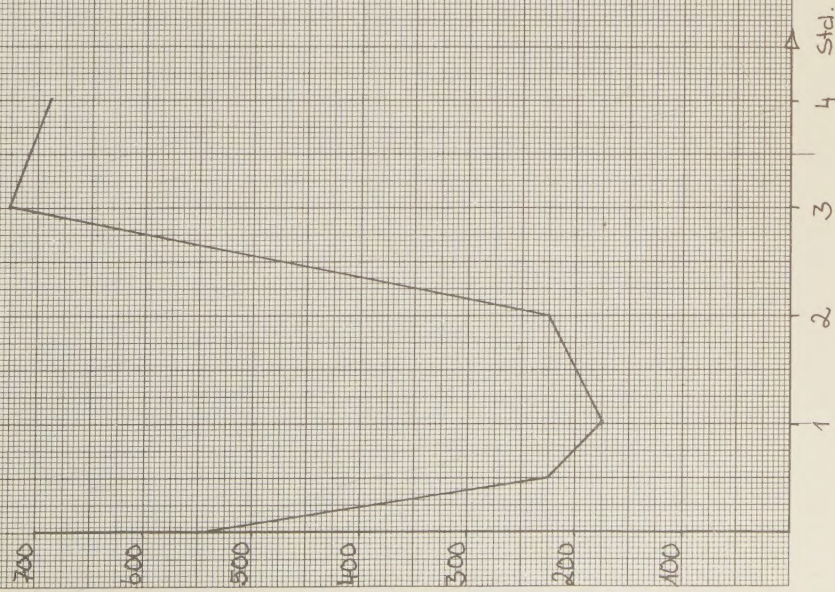
3

4

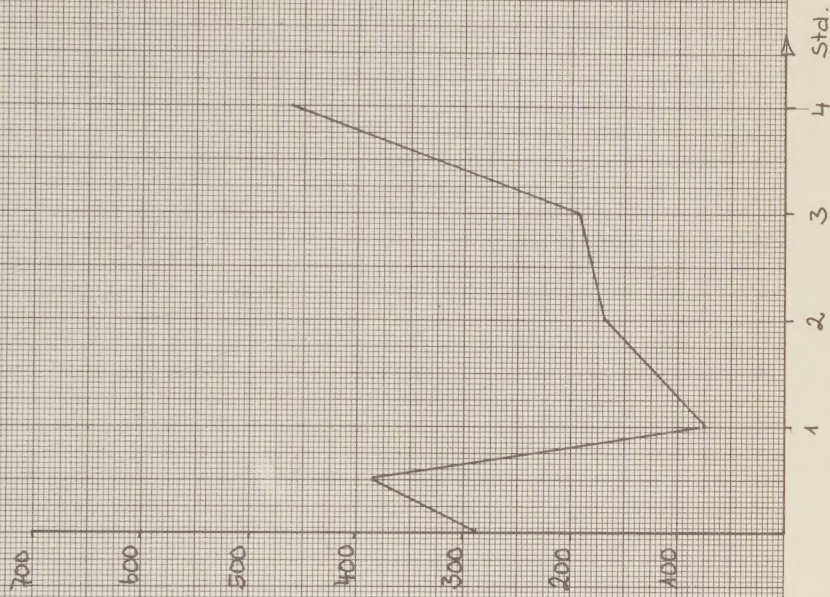
Std.

6. Einzelkurve zu Abb. 5
(m. Olivenöl + Glucose b. red. 6.)

ml Äqu./l



ml Äqu./l



7. Einzelkurve zu Abb. 5
(m. Olivenöl + Glucose b. red. 6.)

